

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1938-1939. — N° 141

ACCIDENTS SANGUINS

DUS AUX

ARSENICAUX PENTAVALENTS

(Travail du Service de Clinique médicale de M. le Professeur DUPÉRIÉ)



THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 26 juillet 1939

PAR

Georges-Ambroise JONCOUR

Élève du Service de Santé de la Marine

Né à BREST (Finistère), le 3 mai 1915

Examineurs de la Thèse	{	MM. DUPÉRIÉ, professeur	Président.
		MAURIAC, professeur	Juges.
		DE GRAILLY, agrégé	
		FONTAN, agrégé	



BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly

1939

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1938-1939. — N° 141

ACCIDENTS SANGUINS

DUS AUX

ARSENICAUX PENTAVALENTS

(Travail du Service de Clinique médicale de M. le Professeur DUPÉRIÉ)



THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 26 juillet 1939

PAR

Georges-Ambroise JONCOUR

Élève du Service de Santé de la Marine

Né à BREST (Finistère), le 3 mai 1915

Examinateurs de la Thèse	{	MM. DUPÉRIÉ, professeur	Président.
		MAURIAC, professeur	Juges.
		DE GRAILLY, agrégé	
		FONTAN, agrégé	



BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESSEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CASSAËT,
CHAVANNAZ, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BÉGOUIN, DUPOUY.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants	CRUCHET.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Anatomie pathol. et microscopie clinique	DAMADE.	Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ.
Anatomie	VILLEMEN.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité méd.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX.
Pharmacie	VITTE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Physiologie	FABRE.		

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	LOUBAT.
Physiologie	N.	id.	MASSÉ.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	id.	DARGET.
id.	DELMAS-MARSALET.	id.	N.
id.	DE GRATILLY.	Obstétrique	RIVIÈRE.
id.	FONTAN.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	BROUSTET.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	DERVILLEE.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
id.	N.	Physique médicale	N.
Chirurgie générale	CHARRIER.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie	N.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	JEANNENEY.	Ophtalmologie	CABANNES (en congé).
Accouchements	RIVIÈRE.	Physique médicale et pharmaceut. que	AURIAC.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Anatomie	J. BEAUVIEUX.
Puériculture	FAUGÈRE.	Chimie minérale	CASTAGNOU.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.	Botanique	GIRARD.
Médecine légale	DERVILLEE.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Urologie	DARGET.	Bactériologie	MOUREAU.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Physiologie	PETITEAU.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MES PARENTS

Bien faible gage de ma profonde affection.

A MES SOEURS

A MA TANTE — A MON ONCLE

A MES AMIS

A MES PROFESSEURS DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

A MES CAMARADES
DE LA PROMOTION « LE DANTEC »

A MONSIEUR LE DOCTEUR PERSONNE DE LACHAUD

*Assistant au Laboratoire d'histologie,
Chef de Clinique médicale.*

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ ET DES HÔPITAUX

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL CAZAMIAN

*Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes coloniales,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Officier du Mérite maritime,
Officier de l'Instruction publique.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF VARACHE

*Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes coloniales,
Officier de la Légion d'honneur,
Médaille militaire,
Croix de guerre.*

A MES JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUPÉRIÉ

*Professeur de Clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

Qui nous a confié ce sujet et qui nous
fait l'honneur de présider cette thèse.

ACCIDENTS SANGUINS

DUS AUX

ARSENICAUX PENTAVALENTS

INTRODUCTION

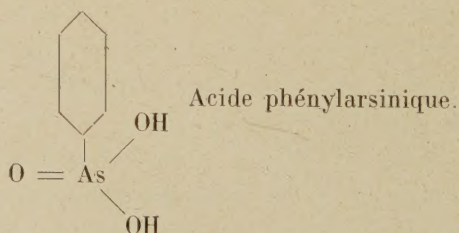
Les arsenicaux pentavalents occupent une place de choix dans notre arsenal thérapeutique. Il nous a paru intéressant de signaler les accidents qui peuvent résulter d'une médication à première vue inoffensive. Parmi ceux-ci, les manifestations sanguines, dont une observation des plus démonstratives nous a été confiée par M. le Professeur Dupérié, sont les plus graves, et, malgré les moyens si variés que la science médicale met à notre disposition, il arrive parfois qu'on ne peut les prévenir, et notre malade succombe, pour un incident souvent bénin, à notre propre médication.

Nous avons essayé de montrer dans ce travail la rareté de tels faits par le nombre réduit des observations, mais aussi leur possibilité. Nous avons ensuite étudié leur pathogénie, de façon d'ailleurs bien incomplète, montrant ainsi leur analogie avec les arsénobenzènes, puis établi, avec le Docteur de Lachaud, auquel nous devons les meilleures idées de cette étude, la symptomatologie clinique de ces manifestations sanguines. Et, pour terminer, nous avons pensé qu'il était nécessaire, par un court chapitre sur le traitement, de souligner les efforts faits ces derniers temps pour obtenir la guérison d'accidents aussi graves, si souvent imprévus.

HISTORIQUE

L'emploi médical de l'arsenic remonte à la plus haute antiquité, et c'est ainsi que déjà les Hindous l'employaient pour vaincre certaines fièvres rebelles. Les travaux de Pearson, Cazeneuve, de Trousseau, de Boudin en France, donnent à ce métalloïde une place prépondérante. Mais ces auteurs ne l'emploient guère que comme stimulant organique. Puis ce fut Ricord, en 1836, qui, l'associant au mercure dans le traitement de la syphilis, donna l'impulsion qui devait amener la découverte des arsenicaux organiques.

D'abord ceux de la série grasse (cacodylate, méthylarsinate), et qui furent les premiers pour lesquels on a montré que la toxicité des arsenicaux organiques était, à poids égal d'arsenic, inférieure à celle des composés minéraux; puis les dérivés arsenicaux organiques de la série aromatique, qui peuvent eux-mêmes se diviser en arsenicaux trivalents et arsenicaux pentavalents.



Ces derniers, qui sont la cause des accidents que nous allons décrire, dérivent de l'acide phénylarsinique, sur lequel sont fixées soit seulement une fonction amine, soit à la fois une fonction amine et une fonction phénol.

Plusieurs d'entre eux peuvent servir au traitement d'attaque de la syphilis, comme les trivalents. Le stovarsol et

le tréparsol exercent, en outre, une action préventive. Quelques-uns peuvent être utilisés dans le traitement des affections à protozoaires : le stovarsol dans la dysenterie, le paludisme; l'atoxyl et la tryparsamide, notamment dans le traitement de la maladie du sommeil.

I. — L'atoxyl, découvert en 1863 par Béchamp, est une poudre cristalline blanche à saveur fraîche, soluble dans l'eau : ces solutions sont neutres mais très altérables par la chaleur. Notons que cette altération peut se produire sous les climats chauds. L'atoxyl, également décomposable dans l'estomac, ne peut être prescrit par la voie buccale. On injecte tous les cinq jours par la voie sous-cutanée ou intraveineuse 0 g. 25 à 0 g. 50 d'atoxyl en solution à 1/10 tyndallisée. Utilisé malgré ses dangers, dans le traitement de la maladie du sommeil. Notons l'orsacétine, dérivé acétylé de l'atoxyl non utilisé, et l'hectine, peu toxique, employé comme arsenical (états de dénutrition) et antisyphilitique, à la dose de 0 g. 10 à 0 g. 20 par jour par la voie buccale et surtout intramusculaire.

II. — La tryparsamide, utilisée surtout comme trypanocide et spirillicide.

III. — Le stovarsol, poudre blanche donnant des solutions aqueuses acides, contenant 27 p. 100 d'arsenic, employé : dans la syphilis, dans la dysenterie amibienne, dans le paludisme associé à la quinine (quiniostovarsol), dans les diarrhées d'origine parasitaire, dans l'entérite bacillaire.

Agissant par voie buccale, on le prescrit aux doses de 0 g. 01, 0 g. 05 et 0 g. 25, suivant l'âge; 2 à 4 comprimés par jour pendant cinq à sept jours, séparés par des intervalles de repos de la même durée.

Si on neutralise le stovarsol par la soude, on obtient le stovarsol sodique injectable par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

On l'emploie à dessein dans le traitement de la paralysie générale, soit seul, soit associé à la malariathérapie.

Citons l'isomère du stovarsol, l'orsanine, ou 270 de Tomneau, employé dans la première période de la maladie du sommeil.

IV. — Le tréparsol, succédané du stovarsol, administré par voie buccale en comprimés de 0 g. 25.

V. — L'acétylarsan, stovarsol combiné à la diéthylamide, possède toutes les indications des arsenicaux organiques tri-valents; est délivré en solution aqueuse stérile et stable à deux concentrations : 1° pour adultes, à 23,6 p. 100 d'acétylarsan en ampoules de 3 cm³; 2° pour enfants, à 9,4 p. 100 en ampoules de 2 cm³; 12 à 16 injections de 3 cm³ (adultes) pour une série, à raison de 2 par semaine, et reprendre le traitement après un mois de repos.

VI. — Arsaminol : Employé à toutes les périodes de la syphilis; utilisé dans l'amibiase, le paludisme, les trypanosomiasés, le pian. Se prépare sous forme d'ampoules de 3 à 5 cm³ de la solution à 26 p. 100. On commence par 3 injections de 3 cm³ par semaine, et on passe à la dose de 5 cm³ deux fois par semaine chez individus pesant plus de 50 kilos. On fait ainsi 12 à 16 injections de 5 cm³.

GENERALITES

Avant d'aborder l'étude de la pathologie de ces accidents, il nous a paru intéressant d'étudier le mode et le rythme d'évacuation des arsenicaux pentavalents et les méthodes employées pour leur recherche. Les arsenicaux pentavalents s'éliminent par le sang et les urines, et, d'après les recherches faites par Leulier, Gaté et Linard, il semble que l'élimination de l'arsenic organique dans les urines se fait rapidement et qu'elle est maxima dès la deuxième heure qui suit l'injection. La quantité du métalloïde éliminé décroît ensuite progressivement, pour se maintenir à un niveau constant pendant les trois ou quatre jours qui suivent l'injection ou l'absorption du médicament. Kohn Abrest pense qu'après plusieurs jours il n'en reste plus que des traces. En ce qui concerne l'élimination sanguine, si les quantités d'arsenic retrouvées sont appréciables au bout de trois heures, elles deviennent négligeables au bout de vingt-quatre heures.

Les méthodes utilisées pour ces recherches sont :

— d'une part, pour la destruction des matières organiques dans le sang et les urines : le procédé nitro-sulfo-perchlorique de Kahane;

— d'autre part, pour le dosage de l'arsénir, rendu possible après la destruction des matières organiques : la méthode de Cribier.

Destruction des matières organiques par la méthode de Kahane.

L'opération s'effectue dans un appareil constitué par un ballon en pyrex, dont le bouchon rodé, en forme d'allonge,

communiqué, d'une part, avec un entonnoir à robinet, permettant l'introduction des réactifs et, d'autre part, avec un réfrigérant à boule. Ce réfrigérant est fixé sur une fiole conique reliée avec une trompe à eau : ce dispositif permet d'entraîner toutes les vapeurs acides et de recueillir le liquide distillé. Pour la destruction, on introduit le produit sur lequel on veut faire les recherches avec de l'acide azotique et de l'acide sulfurique. On chauffe sur une toile. L'attaque se fait avec dégagement de vapeurs nitreuses. Au bout d'un certain temps, tout l'acide azotique a réagi ou a été éliminé. On chauffe jusqu'à l'obtention d'un liquide noir. A ce moment, on ajoute goutte à goutte un mélange de deux volumes d'acide perchlorique et un volume d'acide azotique. Dans ces conditions, il se dégage des fumées blanches, indiquant que l'oxydation perchlorique se produit. Cette phase ne nécessite qu'un chauffage modéré, la réaction perchlorique étant exothermique. La destruction est rendue complète par addition de quelques gouttes d'acide nitrique au résidu sulfurique partiellement refroidi. On obtient alors un résidu incolore. Le liquide sulfurique ainsi obtenu est dilué à volonté avec l'eau distillée.

Dosage de l'arsenic par la méthode de Cribier-Léonardon.

Le principe de cette méthode est le suivant : l'hydrogène-arsénié, agissant sur un papier réactif au chlorure mercurique, donne une coloration jaune pour peu d' AsH_3 , rouge brunâtre pour une plus forte quantité. L'hydrogène arsénié est produit par l'action de l'hydrogène naissant sur les composés de l'arsenic.

On opère avec quelques centimètres cubes de liquide de destruction, auquel on ajoute de l'acide sulfurique dilué à 20 p. 100, d'eau distillée et quelques grammes de zinc pur en grenaille ou en aiguilles.

La sensibilité limite correspond à 1 millième de milligramme d'arsenic dans la prise d'essai.

Ayant opéré auparavant avec des doses connues d'arsenic et ayant ainsi obtenu une série de papiers réactifs, on dosera l'arsenic dans le liquide de destruction par comparaison en tenant compte non seulement de la teinte, mais surtout de la longueur des taches, qui se localisent sur l'extrémité inférieure des bandes de papier réactif.

En résumé :

Nous voyons que, si l'arsenic disparaît rapidement du milieu sanguin, l'élimination urinaire se produit longtemps après cette disparition. Il est vraisemblable de se demander si la raison n'en est pas dans une localisation viscérale du métalloïde. Les travaux de Morel, Mouriquand et Policard, de Leulier, Gaté et Linard, laissent supposer que le foie est vraisemblablement le siège principal de cette localisation.

LES ACCIDENTS DUS AUX ARSENICAUX PENTAVALENTS

La médication arsenicale pentavalente n'est pas exempte de tous dangers, et des accidents de plus ou moins grande gravité, heureusement peu fréquents, - viendront troubler l'effet thérapeutique du médicament et non seulement obligeront à son abandon, mais encore nous entraîneront à lutter contre cette manifestation pathologique souvent inattendue.

Ces accidents sont de trois ordres;

- accidents oculaires;
- accidents nerveux;
- accidents sanguins.

I. — *Accidents oculaires.*

Les troubles de la vision sont graves. Non seulement ils peuvent survenir chez des sujets présentant tous les signes d'un empoisonnement, mais encore, le plus souvent, ils s'observent chez des malades soumis à certaines thérapeutiques arsenicales, qui, par ailleurs, sont parfaitement tolérées.

Les lésions oculaires, le plus souvent bilatérales, s'installent d'une manière progressive, se traduisant par des symptômes subjectifs (phosphènes, brouillards), et des symptômes fonctionnels : diminution de l'acuité visuelle, rétrécissement du champ visuel. Objectivement on note des modifications de couleur et d'aspect de la papille, puis une décoloration nette de celle-ci, du type atrophique. Ces accidents sont rares, surtout depuis la suppression de l'atoxyl, et, lorsqu'on les a observés, ils sont presque toujours survenus soit à la suite d'une faute de technique dans l'adminis-

tration du médicament, soit chez des prédisposés ou des déficients organiques. On a noté aussi quelquefois des séries malheureuses, dues à l'impureté du médicament. Dans le but de réduire ces accidents, Sézary a précisé certaines règles posologiques ainsi que certaines contre-indications.

En premier lieu, dit-il, « il convient de ne pas dépasser les doses permises, de ne pas rapprocher les injections, de ne pas trop les espacer, de ne jamais recourir à l'injection intraveineuse ». Parmi les contre-indications, plaçons au premier rang l'insuffisance rénale et les lésions antérieures du nerf optique, ajoutons les lésions du système nerveux central, l'altération de l'état général, l'intoxication alcoolique, l'insuffisance hépatique. Quoi qu'il en soit, une surveillance rigoureuse sera exercée au cours du traitement sur les urines et les yeux.

II. — *Accidents nerveux.*

Ceux-ci sont les mêmes que ceux qui suivent l'emploi des arsenicaux trivalents. Ils sont seulement bien moins fréquents.

a) des accidents d'ordre toxique : ce sont des polynévrites (Millian), des paraplégies spasmodiques, des paralysies musculaires;

b) des accidents par déséquilibre vago-sympathique, crise nitritoïde (Fernet);

c) des accidents cérébraux, dont la pathogénie est beaucoup discutée, qui sont graves : crises épileptiformes, coma.

Signalons à ce propos l'observation de cette femme de 34 ans, atteinte d'angine de Vincent, qui prit pendant quatre jours 2 grammes de Spirocid (stovarsol allemand) et 1 gramme, pendant quatre autres jours, et présente au neuvième jour, exanthème puis délire, stupeur, état semi-comateux, rétention d'urine. Tout rentra dans l'ordre au bout d'une douzaine de jours.

Ces accidents ne pouvant être prévus, ils constitueront un danger dans l'emploi de la médication, danger d'ailleurs si exceptionnel que dans la pratique il n'en sera pas tenu compte.

III. — *Accidents sanguins.*

Nous citerons les remarques de Tzanck, « qui ne voit aucune difficulté à ce que l'arsenic pentavalent, capable de produire toute la série des autres complications de la chimiothérapie, puisse entraîner également des complications sanguines », et qui souligne, d'ailleurs, que « ces intolérances se produisent le plus souvent par des phénomènes d'inhibition de tous les éléments de l'appareil hématopoïétique (aleucie hémorragique, correspondant à l'anhématopoïèse de Hayem). Mais l'inhibition ne peut porter que sur les endothéliums vasculaires (purpura) ou se limiter à la seule série granulocytaire (agranulocytose) ».

Les divers syndromes que l'on retrouve tout au long des observations, soit à l'état pur, soit le plus souvent associés, nous permettront d'essayer de faire une étude clinique rationnelle de ces manifestations sanguines.

ETIOLOGIE

Ces accidents sanguins si variés, et que l'on retrouve tout au long de la littérature des arsénobenzènes, sont rares, et l'on ne pourrait produire meilleure preuve que la statistique du Professeur Sezary, qui, traitant depuis treize ans la paralysie générale par injections de stovarsol sodique, n'a pas constaté un seul de ces accidents sur 500 à 600 malades suivis. Mais si ces accidents sont rares, ils ne sont cependant pas exceptionnels, et il doit exister un certain nombre de cas où l'on méconnaît le rapport entre anémie grave et stovarsol.

Ces manifestations sanguines peuvent être imputables à tous les arsenicaux pentavalents, et en particulier au plus maniable d'entre eux : le stovarsol. Dans les observations que nous avons recueillies, nous relevons 6 fois le stovarsol, 1 fois l'acétylarsan, 1 fois le tréparsol, et 1 fois des sels arsenicaux, non précisés, comme agent causal. Il ne semble pas que la voie d'introduction ait eu une influence quelconque sur la marche des accidents. Si les doses employées sont souvent normales, on note cependant quelquefois l'emploi continu d'un produit, et ceci à un taux élevé. (Dans notre observation personnelle — obs. VIII — 14 g. de stovarsol au total en comprimé de 0 g. 25, 2 par jour à titre de tonique général en vingt-huit jours.)

Citons pour exemple quelques modes de traitements suivis.

Dans l'observation de « Benhamou, Tomin, Lofrani » :

Il s'agissait d'un tabétique qui présenta en 1930 un début sévère de paralysie générale remarquablement amélioré par le stovarsol sodique, prescrit par le Professeur Porot suivant les doses et intervalles préconisés par Sezary, et qui fit

ensuite en 1931 trois cures de 21 grammes de stovarsol, les injections sous-cutanées étant pratiquées par sa femme; en 1932 une quatrième piqûre. Ce fut trois jours après la septième piqûre que les accidents se déclarèrent.

Dans les observations de P.-E. Weil, Ménétrier et Polak :

— Premier malade reçoit 10 grammes de stovarsol en deux mois : cure de 0 g. 25 par jour pendant dix jours; repos de dix jours; nouvelle cure repos de dix jours, et ensuite 2 comprimés de 0 g. 25 tous les deux jours.

— Deuxième malade reçoit 20 comprimés de 0 g. 25 pendant huit jours, puis, deux semaines plus tard, malgré l'apparition de purpura et de gingivorragies, 2 comprimés de stovarsol 0 g. 25 par jour, pendant dix jours.

Une malade de Caroli et Mallarmé, traitée pour diarrhée par le stovarsol (4 grammes en décembre 1935). La diarrhée cesse, puis reprend en août. Nouvelle série de stovarsol, et en mi-septembre apparition des accidents.

Il n'est pas de même du terrain sur lequel agit l'arsenic pentavalent, il a une importance considérable, et nous trouvons presque partout une tare héréditaire ou personnelle, qui peut, dans une certaine mesure, expliquer l'action nocive du médicament : « un sol hématique anormal », suivant l'expression de Benhamou. Exemple, ce tabétique qui présentait trois ans auparavant de grandes hématémèses, qui faillirent l'emporter (obs. de Benhamou, Tomin, Lofrani). Ces deux malades de Weil, Ménétrier, Polak, dont l'un était un homme amaigri, artérioscléreux, porteur de lésions cardiaques (ictus suivi d'hémiplégie quelque temps auparavant) et dont l'autre, d'apparence saine, avait présenté une furonculose généralisée, affection intercurrente qui, ayant modifié son état général, permit aux accidents de se produire. De plus, ces deux malades étaient des entéritiques chroniques, l'un ayant eu du sang dans ses selles pendant ses crises, et on sait la fréquence avec laquelle les affections intestinales s'accompagnent d'anémie chronique. D'autre part, ils présentaient tous deux une langue rouge décapillée, langue de

Hunter, telle qu'on la voit dans l'anémie de Biermer, ainsi d'ailleurs que de l'anachlorhydrie. Benhamou pense que ces phénomènes de langue décapillée et d'anachlorhydrie existaient avant les accidents d'anémie et gardent une valeur générale. P.-E. Weil a déjà signalé les mêmes faits chez un malade travaillant dans le caoutchouc, chez qui l'intoxication benzolique survint sous forme d'anémie grave hyperchrome et ne frappant de façon sérieuse que cet homme sur les quatre personnes de l'atelier partageant les mêmes travaux et les mêmes dangers professionnels.

Dans les deux observations d'Aubertin, on trouve dans les antécédents du premier malade une atteinte de paludisme, et, dans les antécédents héréditaires du deuxième malade, un père mort de leucémie myéloïde chronique.

Dans l'observation de Lehman et Aubertin, malade alcoolique ayant interrompu son service pour diverses affections digestives pulmonaires, et où il est vraisemblable que le fonctionnement hépatique était insuffisant.

En conclusion, il semblerait que, si l'on écarte le mode d'administration du médicament, si l'on établit que des doses normales ont été employées, il faille rechercher un facteur constitutionnel encore mal précisé.

PATHOGENIE

Les travaux de Milian, Tzanck, Jansion et P.-E. Weil ont jeté une lumière au moins discrète sur le mécanisme des accidents sanguins d'origine arsenicale. A l'heure actuelle, trois théories s'affrontent — s'intriquent, dirait-on plutôt — qui ont chacune l'ambition d'apporter une solution satisfaisante à ce problème difficile. L'une fait appel au biotropisme : la seconde met en vedette l'intoxication ; une dernière accuse l'intolérance.

Milian définit ainsi le *biotropisme* : c'est « le réveil du microbisme latent dans un organisme vivant, sous des influences variées (agents physiques, chimiques, microbiens) ; il se traduit par des réactions générales diverses, souvent attribuées à l'action propre de l'agent stimulant. C'est ainsi que beaucoup de réactions consécutives à l'absorption d'un médicament ne relèvent pas de ce médicament lui-même, c'est-à-dire d'une action toxique, mais d'actions microbiennes toxiques. En d'autres termes, dans tous ces cas, la cause première de l'effet observé est méconnue.

Or, il est évident qu'il importe au plus haut point de distinguer nettement intoxication de biotropisme : la première appelle la cessation immédiate du médicament nocif ; le second impose la continuation, sinon l'application plus rigoureuse du traitement.

A première vue, on pourrait douter que les cas d'accidents sanguins observés au cours du traitement par As pentavalent relèvent du biotropisme : les conditions étiologiques de l'intoxication sont réalisées, les accidents n'éclatent, en effet, qu'après plusieurs cures médicamenteuses ou à la suite de l'administration d'une seule dose, mais en quantité

excessive. Dans ces deux cas, l'organisme ne peut plus lutter contre l'invasion du produit toxique, il se laisse déborder et l'agent nocif peut effectuer son œuvre funeste.

Il reste alors à départager les deux théories adverses, qui prônent, celle-ci l'*intoxication*, celle-là l'*intolérance*.

Peut-être faudrait-il, avant que d'exclure l'une ou l'autre, chercher à préciser ce qui les sépare. Les lois suivantes peuvent en donner une idée :

» Lorsqu'une substance détermine des accidents pour une dose dite toxique et des intolérances pour une dose infime dite infratoxique, les réactions d'intolérance sont cliniquement différentes des accidents d'intoxication;

2° Les accidents de l'intoxication portent l'empreinte de la cause; les accidents d'intolérance portent l'empreinte du sujet.

Tzanck défend la théorie qui rapporte à l'intolérance les accidents causés par l'arsenic pentavalent. Il existe, selon lui des :

a) intolérances multiples, caractérisées par le polymorphisme des manifestations en face d'un même agent;

b) polyintolérances, dans lesquelles les agents les plus variés produisent des troubles identiques.

Il fait de l'intolérance quelque chose de primitif, une réaction originale de l'organisme à l'apport d'agents toxiques.

Jansion, au contraire, fait de l'intoxication le *primum movens* des phénomènes pathologiques causés par l'administration d'arsenic pentavalent.

Tout d'abord, il existe un argument en faveur de la théorie de l'intoxication : c'est le fait que, dans celle-ci, comme nous le rappelons plus haut, les accidents portent l'empreinte de la cause; or, il est certain qu'à hautes doses, l'arsenic exerce, en particulier l'arsenic pentavalent, une action nocive sur les éléments de la moelle osseuse. On pourrait penser ici à une prédisposition, une sensibilité singulière de l'individu, expliquant l'action de faibles doses de toxique.

Nous nous bornons à rappeler l'argument que nous avons utilisé contre la théorie du biotropisme, à savoir que, dans toutes les observations, les conditions qui pourraient faire penser à une intoxication sont réalisées.

M. Jansion apporte à l'appui de sa théorie des preuves expérimentales : avec Fautrel et Champsaur, il a pratiqué chez le lapin et le cobaye des injections d'arsenic à l'état trivalent et à l'état pentavalent, ainsi que des injections d'or. Tous ces éléments se sont montrés extrêmement nocifs vis-à-vis de la moelle osseuse des animaux en expérience. Dans tous les cas, mégacaryocytes et éléments myéloïdes ont souffert. Avec de fortes doses, il arrive qu'on réalise une véritable panmyélophthisie (Franck); la rate, elle-même, réagit par un processus lymphoïde compensateur. Aux doses faibles, par contre, la régénération est presque instantanée.

Enfin, M. Jansion voudrait étendre cette théorie, valable pour les arsenicaux pentavalents, aux arsénobenzènes, dans lesquels l'agent nocif n'est pas, selon lui, le benzol, mais bien l'arsenic.

A l'encontre de Tzanck, M. Jansion prétend que les accidents ne sont pas quelque chose de primitif, mais que l'intoxication agit par la sidération des organes hématopoïétiques; ceux-ci, frappés dans leur activité génératrice, entrent en hypoplasie.

Chevallier semble avoir eu la même pensée dans la définition qu'il donne de l'intolérance; mot qui exprime ce fait que le malade ne supporte pas un médicament; l'intolérance est bien pour lui « un mode de réaction *des intoxiqués* ».

Caroli et Mallarmé font d'ailleurs remarquer, à l'appui de la théorie de M. Jansion, que les accidents ne sauraient être dus à une sorte de sursaut de l'organisme, à un effort violent et précoce vis-à-vis du toxique, puisque les premières cures médicamenteuses sont généralement bien tolérées. La nature des accidents, leur évolution maligne, suggèrent, au contraire, tout naturellement, l'idée d'une agression grave et profonde dirigée contre la moelle osseuse.

Et cependant, lorsqu'on veut conclure, un doute germe dans l'esprit. Dans toutes nos observations, le terrain, le facteur individuel, ce grand délaissé dans la théorie de M. Jansion et de ses collaborateurs, reprend ses droits. Et puis, ne nous leurrions-nous pas sur la véritable signification du retard qui sépare les accidents de l'administration du médicament ? C'est que, en effet, il existe, entre autres propriétés, de ces corps qu'on nomme « réactogènes », c'est-à-dire capables de déterminer des réactions d'intolérance, il existe la faculté de créer, à doses faibles, une vaccination, un état réfractaire, vis-à-vis des doses massives. Il faudrait des doses vraiment fortes, qu'on n'atteint qu'au bout de plusieurs séries, pour rendre cette vaccination inefficace, pour franchir le seuil de résistance de l'organisme à l'agent toxique et faire éclore la myriade de ces « fleurs du mal » que sont les accidents polymorphes dus à l'agression qu'exercent sur l'organisme les arsenicaux pentavalents.

Biotropisme, intoxication, intolérance. Leurs empires sont à limites incertaines, à frontières imprécises; leurs sujets ne sont pas marqués d'un sceau qui les différencie. Peut-être serait-il sage de conclure, comme le fait Benhaimou, dans un large esprit de compréhension, qu'en réalité, « il n'y a pas dans ces cas qu'intoxication, mais aussi intolérance et peut-être secondairement infection, comme dans tous les cas où s'affrontent les défenses leucocytaires ».

CLINIQUE

L'arsenic pentavalent, tout comme les arsénobenzènes, s'attaque à la moelle osseuse; il produira tel ou tel syndrome suivant l'élément qui aura succombé. Aux trois variétés d'éléments sanguins et aux cellules endothéliales des capillaires correspondent les syndromes cliniques, que nous pouvons classer de la façon suivante :

- I. Anémie, par aplasie de la série rouge;
- II. Syndrome hémorragique, par aplasie des plaquettes sanguines;
- III. Agranulocytose, par aplasie de la série blanche;
- IV. Myélose totale, par atteinte de tous les éléments de la moelle osseuse, c'est-à-dire une maladie *totius sanguinis*.

Cependant ces différentes formes ne seront jamais pures et, le plus souvent, coïncideront une anémie et un syndrome hémorragique, une agranulocytose et un syndrome hémorragique.

I. — *L'anémie* est une anémie aplastique, caractérisée : au point de vue clinique, par des signes fonctionnels variés, entre autres palpitations et dyspnée d'effort, par des signes objectifs : décoloration des muqueuses; au point de vue hématologique, par une diminution des globules rouges, qui, à l'examen d'un frottis de sang, ne présentent pas de formes anormales, non plus que de diminution ou d'augmentation de la valeur globulaire. La ponction de la moelle montre à peine une ébauche de réaction. Il arrive cependant

qu'on trouve le type hyperchrome (obs. de P.-E. Weill, Ménétrier, Ch. Polak, obs. I et II). Dans l'observation II, la fonction de la moelle osseuse montrait à la période d'état une forte réaction normoblastique et myéloïde qui avait fait porter un pronostic favorable; mais elle fut incapable de continuer jusqu'au bout son effort, contrairement à ce qui se produisit chez le malade dont l'histoire est rapportée dans l'observation I, et chez qui l'aplasie médullaire ne dura que quelques mois.

II. — *Le syndrome hémorragique* s'associe souvent à l'anémie. C'est l'« anémie aplastique hémorragique » d'Aubertin. Tantôt c'est le purpura, tantôt c'est l'anémie qui domine; on en peut déduire que ce n'est pas l'intensité des phénomènes hémorragiques qui cause l'anémie, mais que celle-ci est bien la conséquence d'une lésion directe du sang, dont la formation même est réduite à néant.

Ce syndrome hémorragique ou « purpura hémorragique » présente les caractéristiques suivantes :

1° Purpura;

2° Hémorragies des muqueuses et des viscères, hémorragies spontanées, de faible volume, mais pernicieuses, car on ne peut en tarir le cours.

Lorsque le syndrome purpurique existe seul, l'anémie qui se produit a tous les caractères de l'anémie post-hémorragique; elle n'est pas aplastique. Le malade saigne; où bien le flux sanguin s'extériorise en hémorragies, nasales et gingivales surtout; où bien il reste dans le tissu cellulaire, où sa présence crée des hématomes, des ecchymoses, où dans le derme, qu'il parsème de minuscules taches rouges.

3° L'hématologie donne des renseignements complémentaires, portant :

a) Sur le temps de saignement, qu'on trouve augmenté :

Observation I, temps de saignement, 22 minutes;

Observation II, temps de saignement dépasse 20 minutes.

b) Sur le temps de coagulation, qui se révèle lui aussi exagéré :

Observation I, temps de coagulation, 9 minutes;

Observation II, temps de coagulation, 20 minutes.

c) Sur la rétractilité du caillot, qui se montre nulle dans nos deux observations.

d) Sur le nombre de globules blancs, il y a généralement leucopénie modérée avec hypopolynucléose légère :

Observation I : globules blancs, 3.000, avec 42 p. 100 de poly;

Observation II : globules blancs, 4.600, avec 56 p. 100 de poly.

e) Sur les plaquettes sanguines, dont le nombre subit une chute importante :

Observation I, 98.000.

Observation II, 65.000

III. — *L'aplasie médullaire* aux dépens de la série blanche réalise le syndrome agranulocytaire. Il est rarement isolé; associé le plus souvent à un syndrome hémorragique.

Au point de vue de la symptomatologie :

a) Le début est, en général, progressif. C'est la fatigue générale qui ouvre la marche; puis s'installe une asthénie profonde, contrastant avec une courbe de température sensiblement normale.

b) L'examen clinique révèle alors :

α. des phénomènes bucco-pharyngo-laryngés : ulcération de siège variable, à tendance nécrotique; la fétidité de l'haleine croît à mesure que s'aggrave l'affection; les gencives saignent légèrement, les réactions ganglionnaires sont légères et non douloureuses;

β. des phénomènes d'infection polymorphes.

c) A la période d'état, le tableau change: la fièvre s'allume et monte à 39, 40, 41 degrés; l'état général faiblit. L'appareil ganglionnaire réagit par une augmentation de volume,

non douloureuse. Le foie grossit parfois. Quant à la rate, elle est normale.

C'est dans cette période que l'examen hématologique permet d'éclairer, de fixer un diagnostic hésitant : la formule leucocytaire subit des modifications profondes :

α. Leucopénie à :

2.320 leucocytes dans l'observation III;

1.000 leucocytes dans l'observation IV;

240 leucocytes dans l'observation V.

Mais les leucocytes sont normaux bien qu'on note parfois la présence de quelques cellules d'irritation (cellules de Turk).

β. Forte hypopolynucléose neutrophile tant au point de vue valeur absolue qu'au point de vue pourcentage. Cette neutropénie est constante.

On ne trouve plus de polynucléaires éosinophiles et basophiles (obs. III et V).

γ. Lympho et monocytose.

Quant aux autres signes hématologiques, on trouve :

α. Un temps de saignement élevé :

Observation III, temps de saignement supérieur à 15 minutes;

Observation V, temps de saignement supérieur à 40 minutes.

β. Un temps de coagulation modifié dans le même sens :

Observation III, temps de coagulation supérieur à 15 minutes;

Observation V, temps de coagulation égal à 40 minutes.

γ. Une irrétractilité marquée du caillot.

δ. Une diminution des plaquettes sanguines :

Observation III, 26.000;

Observation V, rares plaquettes.

IV. — *Dans la myélose totale*, il s'agit d'une atteinte

grave, généralisée à toute la moelle osseuse, portant aussi bien sur l'élément quantitatif de la production que sur l'élément qualitatif, et réalisant le tableau de la « myélose aplastique totale ».

Le début est progressif : le malade, fatigué, présente une légère réaction fébrile et souffre de troubles digestifs imprécis. L'aggravation de l'affection précise le tableau clinique, et alors se révèlent :

a) Une anémie intense, décelable cliniquement.

b) Des amygdales tuméfiées, rouges, parfois une ulcération. La réaction ganglionnaire, plus ou moins marquée, est indolore; l'haleine exhale une odeur forte, parfois fétide;

c) Des hémorragies des muqueuses :

- épistaxis;
- saignottement gingival;
- fuliginosités hématiques.

d) Du purpura, parfois des pétéchies, parfois des ecchymoses multiples, surtout au niveau des points exposés aux chocs ou blessés par des piqûres.

Tels sont les signes physiques.

Pour les signes généraux, ce sont, plus accusés, ceux du début de la maladie : le malade est amaigri, sa température oscille autour de 38 degrés avec tendance à monter à mesure que la maladie évolue.

Enfin, les recherches hématologiques décèlent :

I. Une anémie aplastique avec :

- hématies considérablement diminuées (obs. VIII, 1.500.000);
- valeur globulaire sensiblement égale à 1;
- hématies granuleuses rarissimes.

II. Une agranulocytose :

- leucopénie marquée;
- hypopolynucléose (obs. VIII, 14 p. 100);

— lymphocytose de moyenne intensité :

Premier examen, 72 p. 00;

Deuxième examen, 61 p. 100;

Troisième examen, 50 p. 100;

Quatrième examen, 48 p. 100.

III. Un syndrome hémorragique grave avec (òbs. VIII) :

— signe du lacet positif;

— temps de saignement dépassant 7 heures;

— temps de coagulation dépassant 20 minutes;

— caillot irrétractile.

L'évolution est rapide, sauf dans le cas d'Aubertin où les leucocytes eurent le temps de descendre jusqu'au taux de 400.

L'évolution se fait sur un fond fébrile, avec augmentation et généralisation des hémorragies.

En résumé, il y a à l'origine de ces syndromes, apparemment si divers, une cause que l'on aperçoit sans mal : la paresse de la moelle, son refus de pourvoir à sa fonction génératrice. De là découlent ces insuffisances du sang en éléments : globules rouges, globules blancs, plaquettes, qu'il y ait insuffisance pour une lignée seulement ou qu'au contraire toutes les races soient touchées. Alors se réalise ce qu'on a appelé le syndrome du « sang dilué », c'est-à-dire du sang appauvri, dont le flux, sans vigueur, n'arrive plus à assurer le ravitaillement de l'organisme.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I.

(P.-E. WEIL, H. MÉNÉTRIER et Ch. POLAK.)

M. P..., âgé de 63 ans, directeur de manufacture, présente une longue histoire intestinale à type dysentérique, dont la dernière manifestation date de l'hiver 1935. Le malade, amaigri, déshydraté, est fatigué. On lui fait absorber dans les dix premiers jours de décembre 10 comprimés de 0 g. 25 de stovarsol. Les dix premiers jours de janvier, 10 autres comprimés et, les vingt derniers jours de ce mois, 2 comprimés tous les deux jours, soit, en deux mois, 10 grammes de stovarsol.

Le 10 février, apparition de purpura aux jambes, lèvres et langue, s'accompagnant de gingivorragies et d'ecchymoses spontanées. La pâleur s'accroît avec asthénie considérable et dyspnée d'effort. La température est à 37. Examen général : se révèle négatif; signalons cependant une langue décapillée et, au cœur, un souffle systolique de la pointe. L'existence de la lésion est connue depuis dix ans et s'accompagne de signes d'artériosclérose généralisée. L'étude des antécédents, outre le passé intestinal, montre une hémiplégie très minime, séquelle d'un ictus de 1926, des crises précordiales d'angor en 1932.

Le 22 février, examen du sang :

Temps de saignement, 22 minutes;

Temps de coagulation, 9 minutes;

Irrétractilité du caillot;

Signe du lacet : négatif;

Globules rouges, 4.590.000;

Globules blancs, 3.000;

Hémoglobine, 34 p. 100;

Valeur globulaire, 1,07;
Plaquettes, 98.000;
Poly, 42;
Eosino, 2;
Grands mono, 6;
Moyens mono, 2;
Lympho, 47;
Normoblaste, 1.
Anisocytose, poïkylocytose;
Urée, 0 g. 42.

On prescrit chlorure de calcium, hépathol injectable. Trois transfusions sont pratiquées. Malgré cela l'état général reste précaire et divers examens de sang successifs révèlent une diminution du nombre des leucocytes, une augmentation proportionnelle des lymphocytes, la persistance des déformations globulaires. Le purpura a presque disparu, mais les gingivorrhagies persistent. Pendant les mois de mai et de juin l'état reste stationnaire. Dans les premiers jours de juillet l'état général s'améliore, le malade se recoloré, engraisse.

Le 6 juillet :

Globules rouges, 2.640.000;
Globules blancs, 6.400;
Hémoglobine, 42;
Valeur globulaire, 0,98;
Plaquettes, 84.000;
Polyneutro, 31;
Lympho, 61;
Moyens mono, 3,5;
Grands mono, 3,5.

A partir de cette date le malade s'améliore de jour en jour, et les derniers examens montrent les globules rouges aux environs de 4 millions, les leucocytes à 6.000, avec 50 p. 100 de polynucléaires.

OBSERVATION II.

(P.-E. WEIL, MÉNÉTRIER et Ch. POLAK.)

M. V..., 37 ans, garçon boucher, nous a été envoyé le 16 juillet 1936 par son médecin pour un état d'anémie grave s'accompagnant de purpura et de gingivorragies.

Le début des troubles remonte au 2 juin 1936. En pleine santé apparente, des douleurs abdominales apparaissent, accompagnées de diarrhée : trois à quatre selles liquides par jour. Du gélotanin et du stovarsol sont prescrits : 20 comprimés de 0 g. 25 en huit jours. La diarrhée disparaît, mais, le 3 juillet, apparition de purpuras et de gingivorragies; la pâleur s'accroît, en même temps qu'apparaît une dyspnée d'effort.

La diarrhée reprend le 6 juillet, sans hémorragie intestinale. A cette date, il est prescrit du stovarsol à la dose de 4 comprimés le premier jour, 2 comprimés les jours suivants. En résumé, le malade a absorbé, du 3 juin au 10 juillet, 10 grammes de stovarsol.

Au cours du deuxième traitement, la pâleur, accrue, s'accompagne d'un syndrome infectieux : frissons; température : 39 degrés; céphalée, herpès, asthénie profonde. Les gingivorragies sont plus abondantes. Le malade entre alors à l'hôpital.

L'examen de ce malade révèle peu de chose :

1° une éruption purpurique discrète aux membres inférieurs et supérieurs, au thorax; une ecchymose à la cuisse;

2° une langue dépapillée, présentant le classique aspect de Hunter.

Rien à signaler à la gorge, ni aux poumons, ni au cœur : l'abdomen est souple, le foie semble normal, la rate n'est pas palpable; pas de ganglion; l'examen neurologique est négatif. Température, 38°6; pouls, 80; tension, 11,6 au Vaquez. Ni sucre ni albumine. En résumé, aspect d'anémie intense avec purpura, gingivorragies, langue dépapillée.

Dans ses antécédents, on trouve des crises de diarrhée passagères, dont deux ont été traitées, en août et octobre 1935, par une cure de stovarsol à la dose de 20 comprimés en huit jours chaque fois.

D'autre part, fait important, M. V... a de fréquents furoncles sans crise vraie de furonculose. Le malade est un très grand mangeur de viande.

Les examens de sang de ce malade montrent :

Temps de saignement, 20 minutes;
Temps de coagulation, 20 minutes;
Pas de rétraction du caillot;
Signe du lacet fortement positif;
Globules rouges, 4.310.000;
Globules blancs, 4.600;
Hémoglobine, 50;
Valeur globulaire, 1,9;
Plaquettes, 65.000;
Polynéutro, 56;
Lympho, 15;
Grands lympho, 20;
Monocytes, 9;
Anisocytose avec mégalocytose, anisochromie, poïkilocytose.

Une transfusion de 300 grammes est pratiquée, ainsi que 2 injections d'hépatrol par jour et de pepsine acide. Amélioration générale.

Le 1^{er} août, apparition d'une induration profonde de la fesse gauche et d'un furoncle au cou. Les piqûres d'hépatrol sont interrompues, remplacées par le stomarol; la température monte à 40, puis retombe à 38. La tuméfaction de la fesse se résorbe. L'état général reste bon, le malade a engraisé de 2 kilogrammes. L'hépatrol est repris à la dose de 2 ampoules.

Le 6 août, la diarrhée apparaît; la pâleur, l'asthénie s'exagèrent. On transfuse le malade. Le 10 août : globules rouges, 400.000; globules blancs, 4.400; hémoglobine, 48; valeur globulaire, 1,28; plaquettes, 5.000; polynéutro, 23; éosino, 1; lympho, 47; grands lympho, 15; mono, 10. A partir de cette date, la diarrhée augmente, l'état général s'altère. Le 26 août, la diarrhée est presque continue, s'accompagnant pour la première fois d'hémorragies intestinales, d'abord sous forme de méléna, puis de sang rouge. Une hématomèse abondante se produit avec reprise des gingivorragies. La

pâleur est intense, les troubles psychiques marqués; le 27 août, les selles sont extrêmement fétides, hémorragiques. Malgré les transfusions répétées, l'anémie reste aiguë, les extrémités se refroidissent, le malade ne répond plus aux questions. Le 28 août, le malade, inconscient, a encore d'abondantes hémorragies intestinales et succombe à 18 heures, dans un état d'anémie aiguë.

OBSERVATION III.

(CAROLI et MALLARMÉ.)

Mme G..., 58 ans, présente depuis des années de la diarrhée rebelle à toute thérapeutique. Un traitement par le stovarsol est institué en décembre 1935. Elle reçoit 4 grammes par la bouche : la diarrhée cesse, mais, en août 1936, reprise des troubles digestifs. Nouvelle série de stovarsol, puis, vers la mi-septembre apparition de purpura, qui bientôt se généralise. Hémoptysies. L'état général est alarmant. Température à 39 degrés. La malade, dyspnéique, pâle, saignait de partout. L'haleine est fétide, cependant on ne constate pas de lésions ulcéro-nécrotiques de la bouche ni du pharynx. La peau est couverte de purpura généralisé. Le signe du lacet est positif. Les ganglions, la rate ne sont pas augmentés de volume. L'examen des urines montre l'intégrité rénale avec une azotémie à 0 g. 50.

Le temps de saignement est supérieur à 15 minutes;

Le temps de coagulation est supérieur à 15 minutes.

La formule hématologique donne :

Globules rouges, 2.880.000;

Hémoglobine, 60 p. 100;

Polynucléaires :

neutrophiles, 5;

éosinophiles, 0;

basophiles, 0;

Lymphocytes, 28;

Plaquettes, 26.000.

On fait des transfusions, mais les hémorragies persistent et l'anémie s'accroît : 1.840.000 globules rouges. A ce moment, on tente *in extremis* une splénectomie. La malade meurt aussitôt.

OBSERVATION IV.

(GOURIOU, LE CHUITON, LAHILLONNE.)

Il s'agissait d'un ouvrier de l'Arsenal maritime, âgé de 39 ans, entré d'urgence le 6 avril 1936 à l'Hôpital Sainte-Anne, avec le diagnostic de « stomatite ulcéreuse ».

Le malade, qui vivait seul, avait été trouvé couché dans le couloir de sa maison, et il était impossible d'obtenir le moindre renseignement sur les prodromes de sa maladie. Son état paraissait très grave; le sujet présentait du subdélire et donnait l'impression d'un grand infecté.

En le découvrant, on était frappé par la présence de nombreuses taches purpuriques, de dimensions variées, occupant les membres inférieurs.

On constatait, en outre, des ulcérations nécrotiques multiples de la cavité buccale avec œdème de la luette, haleine fétide et adéno-pathie sous-maxillaire bilatérale.

Le reste de l'examen somatique était négatif; on remarquait simplement que le foie débordait légèrement les fausses côtes.

Température : étant élevée, 38° 9, à l'entrée.

Pouls : étant à 120.

Un examen de l'exsudat rhino-pharyngien pratiqué immédiatement fut négatif; le taux de l'urée sanguine était de 0,33.

Une numération globulaire donnait 3.247.000 globules rouges, et une leucopénie extrême à 4.000, globules blancs.

Dans la formule sanguine, on trouvait :

Lymphocytes, 68 p. 100;

Poly neutro, 20 p. 100;

Monocytes, 5 p. 100;

Cellules de Turk, 7 p. 100.

Ce résultat signait le diagnostic d'agranulocytose avec tendance hémorragique, comme il est de règle dans les agranulocytoses de cause toxique.

Deux hémocultures successives donnèrent, l'une un colibacille atypique, l'autre un colibacille typique. La présence de ces deux germes différents semble indiquer qu'il s'agit de microbes de sortie envahissant le sang à la période préagonique.

L'état ne fit que s'aggraver pendant les jours qui suivirent. Les ulcérations buccales gagnaient les piliers et le vestibule. L'abdomen était ballonné. Le sujet était dans un état d'agitation extrême. On notait une légère augmentation du temps de saignement et de coagulation. Une deuxième numération montra une leucopénie toujours très marquée à 2.000 globules blancs.

Le malade s'éteint dans le collapsus, le 10 avril, quatre jours après son entrée dans le service.

OBSERVATION V.

(BENHAMOU, TÔMIN, LOFRANI.)

B..., âgé de 49 ans, nous fait appeler le 2 mars 1932, parce que, depuis huit jours, il est atteint d'une angine qui s'est manifestée sans fièvre avec une certaine gêne dans la déglutition, mais surtout avec une asthénie profonde et progressive.

A l'examen, nous trouvons sur l'amygdale droite une ulcération grande comme une pièce de 50 centimes, sans odeur marquée et sans aucune réaction ganglionnaire du voisinage. Les gencives sont légèrement saignantes. Sur le corps, nous remarquons quelques pétéchiés, au niveau du thorax et des membres supérieurs, deux grandes ecchymoses sur le membre inférieur droit et une petite ecchymose sur le membre inférieur gauche. Rate et foie normaux. Pas d'ictère.

Mais B... est un tabétique que nous suivons depuis plusieurs années et qui présentait, il y a deux ans, un début sévère de paralyse générale remarquablement amélioré par le stovarsol sodique, prescrit par le Professeur Porot, suivant les doses et les intervalles préconisés par Sézary, puis ensuite il fit trois cures de

21 grammes de stovarsol dans la première année, les injections sous-cutanées étant pratiquées par sa femme; et c'est pendant la quatrième cure, trois jours après la septième piqûre, que l'angine se déclara.

Ajoutons que, dans l'histoire de son tabes, on note l'existence de grandes hématomésos survenues il y a trois ans et qui faillirent l'emporter. Ces hématomésos avaient fait suite à des douleurs gastriques extrêmement violentes, qui avaient imposé le diagnostic de crises gastriques du tabes, et pour lesquelles un traitement intensif par le sulfarsénol et le cyanure de mercure avait été institué. On suspendit le traitement spécifique pour ne faire que le traitement symptomatique des hématomésos; et douleurs et hémorragies disparurent définitivement. Un examen radiologique ne permit point de déceler l'ulcus.

Cette angine de type ulcéro-nécrotique, associée à des pétéchies et des gingivorragies nous fit penser aussitôt à une agranulocytose compliquée de purpura; et les recherches hématologiques vinrent confirmer notre diagnostic.

Nous trouvâmes, en effet :

Globules blancs : 240 par millimètre cube;

Globules rouges : 3.820.000;

Poly neutrophiles : 2;

Poly éosinophiles : 0;

Métamyélocytes : 3;

Mononucléaires : 95;

Plaquettes : Quelques rares plaques sur les lames;

Temps de saignement : plus de 40 minutes;

Temps de coagulation : 40 minutes;

Irrétractilité du caillot.

Le lendemain, il n'y avait plus aucun granulocyte.

L'évolution fut particulièrement rapide. Des pétéchies et des ecchymoses nouvelles apparurent sur les jambes et sur les cuisses, l'angine ulcéreuse resta stationnaire, mais des saignements plus accusés des gencives se produisirent, tandis que l'asthénie s'accroissait encore. Le malade était toujours apyrétique. Trois jours

tard la fièvre s'alluma; et ce fut le tableau d'une grande septicémie avec température en plateau autour de 40 degrés, pouls rapide, délire, langue sèche, urines rares. Quarantehuit heures après survenaient des épistaxis abondantes, suivies de mélæna, une hématurie, et le malade succombait, dans un semi-coma, dans la même journée.

OBSERVATIONS VI et VII.

(Deux observations d'AUBERTIN.)

Deux malades, l'un traité par l'acétylarsan et le bismuth, l'autre par le bismuth seulement, mais on relève dans les moments qui ont précédé son affection deux périodes d'un mois, pendant lesquelles il a manipulé des sels arsenicaux, dont il se servait pour fabriquer une pâte analogue à la bouillie bordelaise, et destinés à la viticulture. Il faisait ces manipulations les mains nues. De plus, dans ses antécédents héréditaires, on relevait un père mort de leucémie myéloïde.

Dans le premier cas, où l'évolution fut lente, le chiffre des leucocytes était tombé à 400.

Dans le deuxième cas, l'évolution fut aiguë, le chiffre des leucocytes était encore à 5.200.

Dans les deux cas, hypopolynucléose, diminution des hématies, des plaquettes, trouble de la coagulation du sang. Existence d'un syndrome hémorragique, particulièrement marqué dans le deuxième cas. Dans les deux cas, il s'agissait donc non d'agranulocytose pure, mais d'agranulocytose avec anémie, thrombopénie et syndrome hémorragique, c'est-à-dire d'une maladie *totius sanguinis*.

OBSERVATION VIII.

Mlle B..., 22 ans, est envoyée à l'hôpital le 5 juillet 1938 pour un état d'anémie grave accompagné d'un syndrome hémorragique.

Le début de la maladie actuelle remonte à une dizaine de jours. Depuis quelque temps, la malade se sentait fatiguée, légèrement fébrile. Vers le 25 juin, en se couchant, elle présente quelques frissons. Le matin, elle ne peut se lever, sa tête tourne, elle a

des nausées; la langue est sale, la bouche et l'haleine mauvaises; fièvre légère; constipation opiniâtre, quelques douleurs abdominales. Son médecin, appelé, constatant des signes d'embarras gastrique, conseille à la malade le repos au lit et la diète. Pendant deux ou trois jours, la fièvre va continuer à s'élever; l'état saburral et la constipation opiniâtre persistent. Le ventre est légèrement météorisé avec quelques gargouillements.

Le médecin traitant fait pratiquer une *hémoculture*, dont le résultat est négatif. L'état général s'aggrave chaque jour : état saburral intense, langue sale, haleine légèrement fétide, légère prostration, constipation opiniâtre, urines rares et foncées.

Mais, ce qui frappe surtout, c'est le facies de la malade : il se décolore peu à peu. Ses lèvres deviennent pâles, son visage prend une teinte cireuse.

Un rapport leucocytaire donne :

Mono lymphocytes, 64 p. 100;

Polynucléés neutrophiles, 36 p. 100.

Et une analyse d'urine :

Trace d'albumine;

Trace d'urobiline.

De jour en jour la situation s'aggrave; la température est très élevée, en plateau; le pouls rapide, petit. La prostration s'accroît. La malade est d'une pâleur extrême. De plus, elle commence à se plaindre d'une dysphagie progressivement croissante. Les amygdales sont rouges, tuméfiées. Le lendemain de cet examen, elles se couvrent de fausses membranes; qui se localisent en particulier sur l'amygdale droite.

Un volumineux ganglion angulo-maxillaire, douloureux, apparaît du côté droit.

Un ensemencement sur sérum coagulé d'un fragment de l'enduit amygdalien est fait et on injecte du sérum antidiphtérique : le résultat de l'examen est négatif quant à la présence du bacille diphtérique.

L'angine persiste, elle reste unilatérale et prend un aspect

sphacélo-membraneux. L'état général est toujours aussi alarmant, l'haleine est forte. Des signes nouveaux apparaissent : épistaxis, saignottement des gencives, fuliginosités hématiques aux lèvres; puis sous la peau, dans tous les points où la malade se heurte, aux endroits où on lui fait une piqûre, apparaissent des ecchymoses. C'est alors que l'un de nous voit la malade en consultation.

Le 4 juillet 1938, jeune fille amaigrie, facies très pâle, cireux, conjonctives bleuâtres, fuliginosités rouge noir aux lèvres, langue saburrale, haleine forte, ganglion angulo-maxillaire droit.

A l'examen de la cavité bucco-pharyngée, on voit une amygdale droite congestionnée, recouverte d'un enduit sphacélo-membraneux blanc sale. Pas d'ecchymoses sur le voile du palais, les gencives ne sont pas fongueuses, mais elles saignent facilement.

L'abdomen est un peu météorisé, on note des gargouillements discrets dans la fosse iliaque droite. Ni gros foie, ni grosse rate. Pas de taches rosées, pas d'ecchymoses, ni de pétéchies, sur la paroi abdominale.

Pas de gros ganglions, sauf un ganglion angulo-maxillaire droit. Pas de pétéchies, mais ecchymoses multiples, dont la plus récente et la plus grosse se trouve sur la partie supérieure de la face antérieure de la cuisse droite. Le signe du lacet est positif; le temps de saignement est considérablement augmenté : il dépasse 7 heures. Le temps de coagulation sur pipette dépasse 20 minutes; le caillot est irrétractile.

Examen hématologique (le 4 juillet 1938) :

Poly neutro, 14;

Lymphocytes, 72;

Monocytes, 10;

Mono multilobés, 4.

Rareté extrême des plaquettes sanguines et des hématies granuleuses, leucopénie extrêmement importante.

Petit souffle systolique à tous les orifices du cœur. Tension artérielle : Mx, 11; Mn, 5; Io, 3.

Pas de signes pulmonaires précis.

Le système nerveux est indemne. Pas de signes de méningite, psychisme intact; la malade répond bien aux questions.

La température est de 40° 7 au moment de l'examen. Le pouls est à 120, régulier.

Aucun antécédent pathologique net : jeune fille toujours pâle, maigre, délicate, toujours régulièrement réglée : période de cinq jours, sans douleurs. Aucune tendance à saigner ou à faire des ecchymoses.

A titre de tonique général, 14 grammes de stovarsol ont été absorbés par la malade (deux tubes de comprimés à 0 g. 25 à la dose de 2 comprimés par jour) dans les semaines qui ont précédé les accidents actuels.

Le diagnostic de syndrome hémorragique avec agranulocytose posé, on institue un traitement comportant par jour : hépatocarine : 3 ampoules buvables; sérum rectal; nucléotide de pentose (R. C.), 2 ampoules I. V. (10 cm³).

La température se maintient à 40 degrés pendant trois jours, baissant en deux jours à 37 degrés, puis remonte à 40. L'examen hématologique durant la courte période d'évolution de la maladie a donné les résultats consignés ci-dessous :

Le 6 juillet 1938 :

Hémoglobine, 40 p. 100;

Hématies, 1.500.000;

Leucocytes, 3.100;

Métamyélocytes, 3;

Poly neutro :

2 noyaux 16,6;

3 noyaux 12,1;

Lymphocytes, 61;

Cellules de Turk, 3;

Monocytes, 1,3;

Mono multilobés, 2;

Hématies granuleuses, 3 ou 4 dans toute la lame;

Absence de plaquettes sanguines.

Le 7 juillet 1938 (après deux injections de nucléotide) :

Métamyélocytes, 5,5.

Poly neutro :

2 noyaux 11,4;

3 noyaux, 5,5;

4 noyaux, 5,5;

9 noyaux, 5,5;

Cellules de Turk, 5,5;

Lymphocytes, 50;

Monocytes, 5,5;

Mono multilobés, 5,5.

Urines :

Albumine, 0,09;

Glucose, 0;

Acétone, 0;

Urée, 27,90;

Urobiline, forte présence;

Pigments biliaires, 0;

Sels biliaires, 0.

Le 9 juillet 1938 (après 6 injections de nucléotide) :

Grands lymphoblastes à noyaux bourgeonnant, 2,3;

Lymphoblastes, 4,6;

Mono multilobés, 4,6;

Monocytes, 16,2;

Lymphocytes, 48,8;

Cellules de Turk, 2,3;

Poly neutro :

2 noyaux 16,3;

3 noyaux, 2,3;

4 noyaux, 2,3.

Absence de globulins et d'hématies granuleuses.

Le 11 juillet 1938 (après 10 injections de nucléotide) .

Hémoglobine, 26 p. 100;

Hématies, 1.054.000;

Leucocytes, 2.400;

Poly neutro :

2 noyaux, 5;

3 noyaux, 2,5;

Lymphocytes, 65;

Monocytes, 5;

Mono multilobés, 7,5;

Grands lymphocytes, 15.

Absence de globulins, d'hématies granuleuses, d'hématies nucléées.

Le 13 juillet 1938 : moelle sternale (frottis faits par ponction sternale aussitôt après la mort) : Très rares éléments cellulaires. Les plus nombreux sont du type lymphocytoïde, petits noyaux libres ou petits lymphocytes. Quelques formes plus volumineuses à protoplasme très basophile, à noyau un peu irrégulier, à chromatine compacte et très avide de colorants.

On trouve, en outre, des éléments assez volumineux à protoplasme non granuleux, à noyau boudiné, irrégulier, bourgeonnant; une cellule binucléée du type histioblaste ou histiocyte. Rares formes tout à fait jeunes : hémohistioblaste. On trouve, en outre, quelques polynucléaires neutrophiles, mais très rares : deux ou trois sur un nombre considérable de champs.

Dans la série rouge, absence d'hématies nucléées.

Malgré la thérapeutique instituée (11 injections intraveineuses de nucléotide de pentose (R. C.) à 10 cm³, associées à une hépatothérapie intensive), l'état de la malade est allé en s'aggravant. La mort survenue le 13 juillet 1938, a été précédée d'une importante hémorragie intestinale.

Syndrome d'évolution aiguë, fébrile, angine ulcéro-nécrotique, anémie, hémorragies, chute des polynucléaires, provoqués par une inhibition médullaire portant sur tous les éléments de ce tissu; granulocytes, hématies, mégacaryocytes réalisent le tableau d'une myélose aplastique totale.

Cette myélopathie grave, survenue chez une jeune fille paraissant indemne de toute tare sanguine, a été consécutive à l'absorption par la bouche de 14 grammes de stovarsol en moins d'un mois.

DIAGNOSTIC

I. — *Diagnostic positif.*

Trois examens seront pratiqués pour diagnostiquer ces différentes manifestations sanguines :

- examen clinique;
- examen hématologique;
- examen de la moelle osseuse (ponction sternale).

A. — Examen clinique.

Une fatigue profonde du sujet, une décoloration des muqueuses, des signes cardiaques : palpitations, dyspnée d'effort, pourront orienter sur la voie d'une anémie. Un syndrome toxi-infectieux : asthénie profonde, température élevée; un examen de la cavité buccale et du pharynx montrant souvent la présence d'une ou plusieurs ulcérations nécrotiques; une réaction ganglionnaire peu douloureuse nous feront penser à la possibilité d'une agranulocytose.

Des gingivorragies, quelquefois même des stomatorragies chez un sujet présentant du purpura, des ecchymoses, nous orienteront du côté des syndromes hémorragiques. Cet examen clinique sera complété par :

a) Recherche du temps de saignement par l'épreuve de Duke; ce temps de saignement est normalement de 3 minutes;

b) Recherche du temps de coagulation par différentes méthodes : sur lame, avec la pipette, en tube : normalement le temps de coagulation est de 10 minutes;

c) Normalement on observe une rétraction du caillot au bout d'une demi-heure à 1 heure : une irrétractilité du caillot pourra nous mettre sur la voie du diagnostic;

d) Recherche du signe du lacet : s'il y a une atteinte de certains éléments du sang (plaquettes sanguines), la pose du garrot au-dessus du coude pendant 10 minutes fait apparaître un pointillé purpurique en aval du point de striction, sur la face antérieure de l'avant-bras.

B. — Examen hématologique.

1° Portant :

Sur le taux des globules rouges;

Sur le taux d'hémoglobine;

Sur la valeur globulaire, indiquant la variété d'anémie à laquelle nous avons affaire;

Sur les formes anormales des globules rouges.

2° Portant sur le nombre des globules blancs;

3° Portant sur le nombre des plaquettes sanguines.

4° Enfin, une formule hémoleucocytaire.

C. — Examen de la moelle osseuse.

L'étude du sang médullaire présente un intérêt considérable au point de vue du diagnostic de certaines affections des organes hématopoïétiques. On a l'habitude de pratiquer les ponctions sternales au niveau du deuxième espace intercostal, mais cette règle n'a rien d'absolu. L'aiguille étant dans le sternum, on adapte une seringue bien hermétique et on aspire $1/2$ à 1 cm^3 de sang médullaire. Ce sang est ensuite étalé sur des lames. Du fait de l'inégalité de répartition des éléments nucléés sur les frottis, l'établissement d'une formule de myélogramme est toujours une opération relativement difficile. D'autre part, étant donné cette répartition si variable des éléments, on ne peut pas tenir compte des modifications légères qui se produisent dans une formule, et seules les modifications importantes ont de la valeur.

Dans les anémies avec hypoplasie, le myélogramme nous

montrera une moelle pauvre en cellules. Cet aspect pouvant aller jusqu'à l'aspect déshabité de la moelle. On trouve évidemment tous les intermédiaires entre les moelles normales et les moelles déshabitées. Les réactions médicamenteuses sont assez variables pour qu'il soit impossible de donner une formule type, car la plupart des cas s'en écarteraient nettement.

Dans les aplasies du type des agranulocytoses, l'aplasie atteint son maximum, on trouve l'aspect déshabité cité plus haut, et le terme ultime de ce groupe de maladies est l'aplasie avec dysplasie, dans lequel on trouve seulement un nombre extrêmement réduit de cellules, chacune de ces cellules présentant une ou plusieurs anomalies. De même, la ponction sternale mettra en évidence les purpuras par aplasies.

II. — *Diagnostic différentiel.*

En présence des manifestations bucco-pharyngées de l'agranulocytose, le diagnostic est d'abord à faire avec les diverses angines ulcéreuses (diphthérie angino-ulcéro-membraneuse de Vincent); l'examen local et la culture de l'exsudat permettent généralement de les identifier.

D'autres maladies du sang s'accompagnent d'ulcérations amygdaliennes : la leucémie aiguë, la lymphadénie aleucémique; mais, dans le premier cas, l'examen du sang est significatif, dans le second cas, nous notons la présence d'une hypertrophie ganglionnaire ou splénique.

Une anémie d'apparence grave étant diagnostiquée, un examen de sang rigoureux nous indiquera la variété d'anémie à laquelle nous avons affaire. Une anémie aplastique nous incitera à penser que nous sommes en présence d'une atteinte profonde de la moelle pouvant être produite par un toxique.

En présence d'un syndrome purpurique, nous penserons pour les éliminer par une étude du sang, par une étude du sujet, à l'hémophilie, à l'hémogénie.

III. — *Diagnostic étiologique.*

Une fois le diagnostic de myélose aplastique totale, d'agranulocytose d'anémie ou de purpura toxique posés, pouvons-nous le rattacher à une cause précise, en l'occurrence l'arsenic pentavalent ?

Il semble que l'étude des commémoratifs, l'histoire de la maladie, soient d'une importance capitale et des plus sûres et que, par contre, la découverte du passage des arsenicaux pentavalents dans les urines soit des plus aléatoires. En effet, comme nous l'avons vu, l'accumulation de l'arsenic pentavalent n'existe pratiquement pas et son élimination est si rapide qu'il faudrait pour le déceler des examens très précoces.

Les hémocultures, qui ont été faites jusqu'ici en présence des manifestations fébriles constatées, ne semblent pas avoir donné de résultats positifs.

PRONOSTIC

Le pronostic dépend de l'atteinte plus ou moins grande de la moelle, et l'affection sera d'autant plus grave qu'il y aura plus d'éléments touchés.

Une anémie légère, un syndrome hémorragique, caractérisé simplement par quelques gingivorragies, pourront, grâce à une thérapeutique efficace, diminuer progressivement. Mais il n'en sera pas de même lorsque nous aurons dépassé ce stade : tous les syndromes seront ici associés et souvent nous aurons affaire à une myélose aplastique totale, dont le pronostic est fatal.

L'élément principal de ce pronostic sera donné par les examens du sang qui auront été faits, à intervalles réguliers, dès le début de la maladie.

L'intérêt de la ponction sternale est grand, car elle nous permettra de porter un pronostic de l'affection longtemps avant l'examen du sang.

TRAITEMENT

I. — *Traitement préventif.*

La gravité de ces accidents impose la nécessité d'un traitement préventif chez tous les sujets chez qui on soupçonnera la possibilité de l'éclosion plus ou moins brusque d'une quelconque des manifestations que nous avons précédemment étudiées.

1° Les arsenicaux pentavalents s'éliminant au bout de quelques jours et ne s'accumulant pas dans l'organisme, devront être prescrits à petites doses pendant des périodes de trois à quatre jours, séparées par des intervalles de repos. La cure totale pourra être assez longue, mais devra être suivie d'une pause au moins égale.

2° Une étude rigoureuse du sujet devra être faite, consistant :

a) dans la recherche d'une affection chronique familiale ou d'une tare organique constitutionnelle, dans ses antécédents héréditaires. Nous retiendrons dans ses antécédents personnels la possibilité d'une maladie de foie, d'une affection rénale;

b) dans un examen général du sujet, où nous noterons le degré de résistance du malade, sa température, les caractères de son pouls, les signes cardiaques ou pulmonaires qu'il peut présenter;

c) dans un examen de sang, que l'on répétera autant de fois qu'il sera nécessaire tout au long du traitement, nous éclairant ainsi sur la possibilité d'une anémie, d'une leucopénie, d'une hypopolynucléose ou d'une thrombopénie. Cet

examen de sang est d'un intérêt considérable, puisque, seul, il pourra nous permettre de supprimer le traitement arsenical, c'est-à-dire l'agent causal.

II. — *Traitement curatif.*

Malgré toutes ces précautions, l'affection peut se constituer, et le diagnostic une fois posé nous traiterons :

1° *L'anémie :*

— par des extraits hépatiques sous forme :

d'extraits buvables : 1 à 2 ampoules de 10 cm³;

d'extraits injectables : 1 à 2 ampoules de 2 cm³;

— par l'injection d'acides aminés (1 à 2 ampoules par jour du mélange tryptophane-histidine jusqu'à la dose de 20 ampoules);

— par des transfusions de sang répétées de 250 cm³.

2° *Le syndrome hémorragique.* — Ici deux traitements :

a) *Traitement général.* Il consiste en injections de chlorure de calcium, de peptones de citrate de soude à hautes doses, d'anthéma, de vitamine C à raison de 500 milligrammes intraveineux par jour. La transfusion agira en arrêtant l'hémorragie par action sur la coagulation et en remplaçant le sang perdu.

b) *Traitement local,* plus efficace :

— soit par compression (tamponnement, cautérisation), dans le cas d'une épistaxis, par exemple;

— soit par application d'agents hémostatiques, antipyrine, eau oxygénée, adrénaline, coaguline.

3° *Le syndrome agranulocytaire,* dont le traitement a suscité de nombreux travaux :

a) *L'injection d'extraits hépatiques* compte quelques succès, ainsi que l'isohémothérapie par voie sous-cutanée, qui a l'avantage d'apporter des nucléines leucogénétiques.

b) L'injection de sang de leucémique fut employée pour la première fois par Schittenhelm, puis par Bock, qui eut besoin de 14 transfusions. Deglmann rapporte le cas d'un homme de 39 ans qui guérit d'une agranulocytose grave après 2 transfusions de sang de leucémique de 500 cm³, chaque fois, auquel il associe 1 injection intramusculaire de 20 cm³ de nucléotrate, et cet auteur pense « qu'il est difficile de porter une idée sur la manière dont la masse de sang agit, soit qu'il s'agisse d'un apport en grosse masse des granulocytes qui manquent, ou bien d'un processus physiologique fois, auquel il associe 1 injection intramusculaire de peut pas encore parler d'un moyen de cure certaine des agranulocytoses, mais ces cas nous donnent le droit d'essayer cette thérapeutique nouvelle vu le pronostic fatal de la maladie et les résultats médiocres des autres traitements ».

c) Les *nucléotides de pentose* : Ceux-ci existent normalement dans le sang humain, et principalement dans les noyaux des cellules. Ce sont les auteurs américains H. Jackson, Parker et Rinhart qui, en 1931, ont préconisé contre l'agranulocytose les nucléotides pentosiques. Ceux-ci ont pour combinaison une base pyrimidique et une base purique en combinaison avec le ribose (pentose) et l'acide phosphorique. Les nucléotides ont été spécialisés en Amérique sous le nom de « nucléotide K 96 », que l'on emploie de la façon suivante :

0 cm³ 7 de « nucléotide K 96 » dans 100 cm³ d'eau physiologique, injecté chaque jour pendant quatre jours.

0 cm.³ 7 dans 10 cm³ d'eau distillée, injecté par voie intramusculaire, chaque jour, pendant la même période. Sur 30 cas d'agranulocytose symptomatique traités par ce procédé, les auteurs américains compteraient 14 succès.

Le médicament utilisé dans notre observation, nucléotides de pentose, à la dose de 2 ampoules par jour (10 cm³) en injection intraveineuse a été bien toléré dans l'ensemble. On a simplement observé un frisson au cours de l'injection.

En France, les résultats obtenus avec les nucléotides de

pentose sont loin d'être aussi brillants. Ce fait tient sans doute à la rigueur plus grande du diagnostic d'agranulocytose, qui n'est guère porté que lorsque le taux des polynucléaires dans le sang et dans la moelle sont au-dessous de 10 p. 100.

d) La *vitaminothérapie* : La vitamine A a été employée dans un but cytophyllactique pour la régénérescence des épithéliums pharyngés détruits. Il convient de l'employer par voie parentérale à hautes doses (1.000 unités par jour) et en badigeonnages locaux sous forme de solution huileuse.

La vitamine K sera indiquée comme antihémorragique; enfin, la vitamine B₂ : les recherches récentes sur la vitamine B (Windaus, Kinneley et Peters), la synthèse, en 1936, par Andersad et Westphal, ont montré que la vitamine B₂ contenait un cycle pyrimidique hexagonal aminé uni par CH² à un cycle pentagonal dérivé du thiasol soufré et azoté. Le traitement par la vitamine B₂ correspond donc à l'utilisation d'un composé à cycle pyrimidique, comme pour les nucléotides pentosiques.

e) Enfin, la venue toute récente de l'*acide ascorbique*, utilisé en injection intraveineuse à la dose quotidienne de 500 milligrammes, associé à la vitamine C et à l'injection de 2 cm³ par voie intramusculaire d'extraits hépatiques, semble avoir donné des résultats meilleurs dans le traitement des agranulocytoses d'origine médicamenteuse.

Malgré ce bagage thérapeutique si varié, le pronostic des accidents sanguins de l'arsenic pentavalent reste sévère, et mieux vaut essayer de les éliminer complètement par des examens minutieux.

CONCLUSIONS GENERALES

I. — La médication arsenicale pentavalente expose tout au long de son administration à des accidents variés, mais qui sont, fort heureusement, rares. Parmi ceux-ci les manifestations sanguines sont les plus graves parce que souvent au début on méconnaît le rapport de cause à effet.

II. — Il ne semble pas y avoir d'accumulation de l'arsenic pentavalent au cours d'un traitement normalement conduit, et son élimination est très rapide. Les méthodes de Kabane et de Cribier permettent la recherche et le dosage de l'arsenic dans le sang et les urines.

III. — Nous pensons que ces manifestations seraient dues soit à l'emploi de doses trop fortes, soit plutôt à leur utilisation chez des sujets dont l'état antérieur se serait révélé vraiment insuffisant.

Il est vraisemblable que l'action toxique de l'arsenic pentavalent sur la moelle osseuse ne peut expliquer à elle seule l'éclosion des accidents brutaux d'inhibition des fonctions hémopoïétiques de ce tissu. Peut-être peut-on parler d'intolérance, bien qu'il s'agisse dans tous ces cas d'une atteinte très profonde de la moelle; ou bien s'agit-il d'un facteur constitutionnel mal précisé : fragilité spéciale du système hématopoïétique, achylie gastrique, révélées par l'absorption médicamenteuse, ou infection réveillée par biotropisme?

IV. — Nous nous trouvons en présence d'une atteinte de la moelle osseuse, agression plus ou moins profonde donnant, suivant les éléments atteints : une anémie aplastique,

une agranulocytose, un syndrome hémorragique avec agranulocytose, une myélose aplastique totale.

V. — Nous pratiquerons trois sortes d'examens pour appuyer notre diagnostic :

- 1° un examen clinique;
- 2° un examen hématologique;
- 3° un examen de la moelle osseuse par ponction sternale.

V. — Le pronostic de ces accidents est toujours très grave, et si le traitement curatif peut nous donner, grâce à des méthodes nouvelles (vitaminothérapie, acide ascorbique intraveineux, nucléotides de pentose), quelque espoir pour l'avenir, à l'heure actuelle il semble que seul un traitement préventif rigoureux pourra nous donner quelque satisfaction en augmentant la rareté de ces accidents sanguins.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU, BON A IMPRIMER :

VU : *Le Doyen,*

Le Président,

PIERRE MAURIAC.

DUPERIÉ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 17 juillet 1939.

Le Recteur de l'Académie,

G. BOUSSAGOL,

BIBLIOGRAPHIE

- AUBERTIN (Ch.). — Purpura, anémie aplastique hémorragique et agranulocytose postarsénobenzolique. *Monde médical*, nov. 1926.
- Agranulocytose médicamenteuse. Soc. méd. des hôp. de Paris, 27 déc. 1937.
- Le myélogramme dans les infections aiguës. Soc. méd. des hôp. de Paris, juill. 1938.
- BENHAMOU, TOMIN et LOFRANI. — Agranulocytose poststovarsolique. Soc. méd. des hôp. de Paris, 27 oct. 1933.
- CAROLI (J.) et MALLARMÉ. — Syndrome hémorragipare avec agranulocytose dans un cas de diarrhée chronique traitée par le stovarsol. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1937, p. 129.
- CHEVALLIER (Paul). — Aplasies sanguines. *Paris médical*, 1933, p. 119.
- DAMADE et LÉGER. — Etat actuel du traitement des anémies pernicieuses. *Journ. de méd. de Bordeaux*, sept. 1938.
- DEGLMAN. — Zur therapie des agranulocytoses. *Deuts. Mediz. Wochens.*, nov. 1937.
- GEORGIADIS. — Le purpura au cours du traitement de la syphilis par les arsénobenzènes. Thèse Paris, 1924.
- GOURION, LE CHUITON et LAHILLOMME. — Sur un cas d'agranulocytose chez un spécifique traité par l'acétylarsan. *Lyon médical*, 1937.
- LABAT. — Méthode de destruction des matières organiques. Cours de toxicologie de la Faculté de médecine et de pharmacie de Bordeaux, p. 13.
- Méthode de Cribier pour le dosage de l'arsenic. Cours de toxicologie, p. 23-24.
- LEULIER, GATÉ et LINARD. — Recherches concernant l'élimination

- comparée de l'arsenic dans le sang et dans les urines chez des malades soumis aux injections intraveineuses de novarsénobenzol. *Mém. Soc. de biol.*, 1930, III, p. 14.
- MARTINEZ VEGA. — Aleucie hémorragique. Thèse Paris, 1936.
- MASSIAS (Ch.). — Les myéloses aplastiques : traitement par la vitaminothérapie. *Rev. méd. franç. d'Extrême-Orient*, févr. 1938.
- MASSOT. — Difficulté d'interprétation de certains accidents de l'arsénothérapie. *Bull. Soc. de dermat.*, nov. 1933.
- Nouvelle pratique dermatologique*, tome I : Pathogénie.
- RABUT. — Les arsenicaux pentavalents dans le traitement de la syphilis. *Bulletin médical*, févr. 1935.
- SICARD. — Anémie aplastique et purpura hémorragique postarsénobenzolique. Thèse Paris, 1926.
- SÉZARY et FONT-RÉAULX. — La névrite optique de l'arsenic pentavalent. *Ann. de dermat. et de syphil.*, avril 1933.
- TOURAINE et BOUR. — Angine agranulocytaire et angine gangréneuse. *Bull. Soc. de dermat.*, janv. 1938.
- TRINQUIER. — Les myélogrammes. *Revue coloniale de méd. et de chir.*, 15 juin 1939.
- TZANCK. — Intoxication et intolérance. Soc. méd. des hôp. de Paris, janv. 1930.
- Intolérances multiples au novarsénobenzol. *Bull. Soc. de dermat.*, 14 juin 1936.
- WEIL (P.-E.), MÉNETRIER et POLAK. — Deux cas d'aleucie hémorragique consécutive à l'administration buccale de stovarsol. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1937, p. 109; *Sang*, n° 3, 1937.
- WEIL (P.-E.) et ISCH WALL. — Anémie aplastique postarsénobenzolique; guérison par les transfusions sanguines répétées. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, nov. 1922.
- WRIGNAUD. — Les arsenicaux pentavalents, et, en particulier l'arsaminol, dans le traitement de la syphilis. Thèse Bordeaux, 1930.

